Lane Medical Library

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT HALLE A. S.
DIREKTOR: PROFESSOR DR. TH. BRUGSCH

BLUTZUCKERSENKENDE EXTRAKTE AUS MENSCHLICHEN ORGANEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT
HALLE-WITTENBERG

VORGELEGT VON

HEINRICH BRUGSCH

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1929

Dekan: Prof. Dr. *Grouven*

Referent: Prof. Dr. *Kochmann*

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 65, Heft 5/6.

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Die Entdecker des Insulins konnten auch als erste nachweisen, daß insulinartige Substanzen nicht nur im Inselapparat der Bauchspeicheldrüse, sondern in fast allen Organen des tierischen Organismus zu finden sind *(Banting* und *Best; Best, Smith* und *Scott)*. Sie wandten die ursprüngliche *Collip*sche Extraktionsmethode an und untersuchten die Organe sowohl normaler wie diabetisch gemachter Tiere. Schon damals gelang es ihnen mit großen Dosen dieser Extrakte neben der Senkung des Blutzuckers auch Krämpfe zu erzeugen, die bei Glucosezufuhr zum Schwinden gebracht werden konnten. Sie hatten also zweifellos die Bedingungen erfüllt, die wir noch heute zum Nachweise des Insulins stellen.

Zum Vergleich mit den späteren Versuchen ist es nicht uninteressant, die Zahlen, die *Best, Smith* und *Scott* gefunden hatten, zu betrachten. Es wurden auf 100 g Organ gefunden:

Organ	Normales Tier	Pankreas-diabetisches Tier	
Blut	29,3	16,6	$^1/_3$ Kaninchen-Einheit
Leber	20,7	15,1	(= 1 Toronto-Einheit)
Muskel	16,8	28,4	
Herzmuskel	27,0	15,1	
Pankreas	215		

Im gleichen Jahre (1923) fand *Ashby* bei noch unvollkommener Methode Insulin (oder insulinartige Substanzen) in Milz, Leber und Niere gesunder Hunde und Katzen, dagegen keine blutzuckersenkenden Substanzen bei pankreaslosen Tieren. Gerade die Befunde am pankreaslosen Tiere sind nun besonders wichtig für die Frage der Insulinentstehung und der Insulinverteilung. Bis jetzt sind jedoch noch keine übereinstimmenden Ergebnisse erzielt worden. Am gesunden Tiere gelang es allmählich aus fast allen Organen des tierischen Körpers (Hund, Katze, Schwein, Rind, Kaninchen) insulinartige Substanzen herzustellen, wobei allerdings oft Blutzuckerherabsetzung ohne Krampfbildung gefunden wurde.

So wurde beim *Kaninchen* gefunden:

Organ	Menge	Insulinshock	Autor
Pankreas	+		Nothmann
Leber	+	+	„
Muskel	+		„
Magen	—		Misaki
Dünndarm	—		„
Blinddarm	(+)		„
Blut	+		Nothmann

(Hier und in der folgenden Tabelle bedeutet bei fehlender Mengenangabe: ++ starke Herabsetzung des Blutzuckers, + deutliche Blutzuckerherabsetzung, (+) angedeutete Verminderung des Blutzuckers, — Fehlen einer Senkung eventuell Steigerung.)

Beim *Hunde* wurden gefunden:

Organ	Menge	Insulinshock	Autor
Knochen	+		Best und Scott
Gehirn	+	+	Best und Scott, Nothmann
Herzmuskel	+		Best und Scott, Nothmann
Skeletmuskel	+		Best und Scott, Nothmann, Asbey
Lunge	(+)	+	Grevenstuck, Laqueur, Nothmann
Leber	++	+	Nothmann
Milz	+	+	Asbey, Grevenstuck, Laqueur, Nothmann
Nebenniere	(+)		Th. Brugsch und Horsters (—), Cammide, Best und Scott
Hypophyse	—		Burn
Ovarien	—		Fellner
Hoden	(+)		Nothmann
Thymus	++		Best und Scott
Gland. submax.	mehr als 200 Einh. auf 1000 g		Best und Scott
Niere	+		Asbey, Best, Fisher, Laqueur
Urin	+		Best und Scott, Cobet-Nothmann, Fisher-Noble
Blut	++ 1 Toronto-Einheit in 30 ccm		Best und Scott

Zunz und *Jeau La Barre* konnten durch *Parabioseversuche* zeigen, daß das Blut der Vena pancreatico-duodenale von adrenalin-diabetischen Kaninchen beim gesunden Tiere Hypoglykämie erzeugt, also insulinhaltig ist.

Vereinzelte Untersuchungen liegen auch über Extrakte aus *pathologischen Organen von Tieren* vor. *Roffo* und *Correa* fanden in Rattensarkomen blutzuckersenkende Stoffe, ebenso *Cori* in malignen Tumoren. *Lundberg* und Mitarbeiter fanden krampferregende Substanzen in sauren Extrakten aus Organen schwertuberkulöser Leichen. Da diese experimentell erzeugten Krämpfe auf Glucosezufuhr schwanden, so nahmen sie an, daß es sich um insulinartige Substanzen

handelt, die sie auch verantwortlich machen wollen für die erhöhte Zuckertoleranz Tuberkulöser.

Durch die Untersuchungen *Collips* wurde sehr früh neben dem Tierreich auch das *Pflanzenreich* als Bildner insulinartiger Stoffe entdeckt. Seit dieser ersten Veröffentlichung werden immer neue Pflanzenextrakte gefunden, die imstande sind, den Blutzucker beim Kaninchen zu senken. Vielen von ihnen ist allerdings abweichend von Insulin eine stark toxische Wirkung eigen, auch werden oft hypoglykämische Krämpfe vermißt.

Auch chemische Substanzen sind zum Teil schon vor der Insulinentdeckung als blutzuckersenkend erkannt worden. Größeres Interesse haben bisher nur die Phosphorsäure mit ihren Salzen und die Guanidinsalze gefunden. Das Deka-Guanidin wurde bekanntlich als *Synthalin* in die Praxis eingeführt und *Collip*[1] vertritt die Ansicht, daß das Guanidin das wirksame Prinzip des Insulins sei.

Aus der Tatsache, daß immer neue blutzuckersenkende Substanzen im organischen wie im anorganischen Leben zu finden sind, wurde bald die theoretische Überlegung abgeleitet, ob nicht das bisher noch nicht rein dargestellte blutzuckersenkende Agens der *Langerhans*schen Inseln *unspezifisch* ist und überall da gebildet wird, wo Glykogen aufgebaut resp. nachträglich gespalten wird. Daraus würde sich ergeben, daß die Bauchspeicheldrüse neben der Insulinproduktion ein Depot bildet, welches notwendig ist zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels.

Zur Entscheidung dieser Frage sind bisher mehrere sich widersprechende Versuche bekannt geworden, in denen keine Einigkeit in der wichtigen Frage erzielt werden konnte, *ob der pankreaslose Organismus resp. der schwerdiabetische Mensch ohne Pankreasinsulin doch noch Insulin zu bilden vermag.*

Nothmann hat sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt und kommt auf Grund seiner Untersuchungen über den Insulingehalt an pankreaslosen Tieren zu dem Ergebnis, daß nur die Leber geringe Mengen Insulin bildet. Dagegen fanden *Baker, Dickens* und *Dodds* größere Mengen Insulins in den Organen pankreasdiabetischer Hunde. *Nothmann* will seinen abweichenden Befund damit erklären, daß die englischen Autoren wahrscheinlich die Exstirpation nur unvollständig vorgenommen hätten. So kommt er zu dem Schluß, daß mit Ausnahme der Leber im apankreatischen Organismus kein Insulin gebildet wird. Diese Ergebnisse halten wir noch nicht für völlig gesichert, da auch die *Nothmann*sche Methodik, wie das bisher bei allen Insulin-Herstellungsverfahren der Fall war, inzwischen noch verbessert worden ist. *Nothmann* hat sich auch mit der Insulinverteilung am gesunden tierischen Organismus (Hund und Kaninchen) beschäftigt und in seiner Arbeit zahlreiche Zahlenangaben veröffentlicht. Allerdings können wir heute diese zahlenmäßige Beurteilung nur als Vergleichswert ansehen, da auf Grund der Arbeiten von *Laqueur, Wiechowski* und *Freudenberg* die Berechnung der einzelnen Autoren recht erhebliche Differenzen zeigt. Von Wichtigkeit ist, daß es *Nothmann* gelang, mit den meisten Extrakten typische hypoglykämische Reaktionen zu erzielen (s. Tabelle S. 575).

Nothmanns Ergebnisse sind insofern von großer Bedeutung, als sie zum ersten Male sicher das Vorhandensein von Insulin in verschiedensten Organen außerhalb der Bauchspeicheldrüse beweisen.

[1] *Collip:* J. of biol. Chem. **57** (1923).

Die folgenden Untersuchungen sollen nun die *Frage nach dem blutzuckersenkenden Gehalt von Extrakten nichtdiabetischer Organe menschlicher Leichen* prüfen und damit die Grundlage für weitere Untersuchungen an menschlichen Organen, vor allem Diabetischer abgeben.

Naturgemäß muß die Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels ebenso wie die Pathologie des Diabetes abhängig sein von der Kenntnis der Topographie des Insulins resp. seines Bildungsortes, wenigstens soweit die Erfassung der blutzuckersenkenden Wirkungen aus den Extrakten der Organe in Frage kommen. Denn erst, wenn wir über die Verteilung des Insulins einigermaßen Sicherheit haben, ist die Frage der Insulinproduktion in der Norm und ihrer Störung beim Diabetes möglich. Während, wie wir oben sahen, Versuche am Tier zahlreich und zum Teil sehr eingehend gemacht worden sind, fehlen solche Untersuchungen am menschlichen Organismus fast ganz.

Über die Arbeit von *Lundberg*, der tuberkulöses Material verwendete, ist oben berichtet worden, sie kommt für uns, da Blutzuckerbestimmungen fehlen, nicht in Frage. *Brugsch, Th.* und *Horsters* konnten aus Placentargeweben mit einer an und für sich nicht sehr wirksamen Methode eine deutliche Blutzuckersenkung erzielen. Methodisch untersuchten als erste *Baker, Dickens* und *Dodds* menschliche Organe, diabetische und nichtdiabetische. Sie fanden bei der Untersuchung von 6 Bauchspeicheldrüsen (4 Nichtdiabetische, 1 akute Pankreatitis, 1 diabetisches Koma) folgende Werte:

1. Nichtdiabetisch	—	Toronto-Einheiten (1 kg Tiere) berechnet auf 1000 g Organ
2. Nichtdiabetisch	—	
3. Nichtdiabetisch	870	
4. Nichtdiabetisch	1080	
5. Pankreatitis	470	
6. Koma	425	

Aus ihren Untersuchungen ziehen sie den Schluß, daß auch der Diabetische große Mengen Insulin in seiner Bauchspeicheldrüse gespeichert halte. Fast zur gleichen Zeit wurden von *L. Pollak* Versuche über den Insulingehalt im Pankreas beim Diabetischen unternommen, wobei er neben dem Pankreas der Diabetischen auch nichtdiabetische Bauchspeicheldrüsen verwertete, deren Extrakte er nach zwei verschiedenen Methoden herstellte. Es würde hier zuweit führen, auf die Befunde beim Diabetes einzugehen, jedenfalls kommt *Pollak* zu dem Schluß, es bestände kein Anhaltspunkt dafür, daß es neben dem insulären Diabetes auch extrainsulär bedingte Formen der Zuckerkrankheit gäbe. Für uns sind vor allem die Ergebnisse seiner Untersuchungen an nichtdiabetischen Organen von Bedeutung. *Pollak* stellt sie folgendermaßen zusammen:

Diagnose und Alter	Verarbeitung post mortem	Methode der Darstellung	Toronto-Einheiten auf 1000 g Organ
Rückenmarkstumor, Sepsis, 53 Jahre	20 Std.	Baker	227
Emphysem, Arteriosklerose, 64 Jahre	15 „	Shaffer	263
Mitralstenose, 48 Jahre	17 „	Baker	246
6 Bauchspeicheldrüsen	3—20 Std.	Shaffer	216
Pneumonia croup., 19 Jahre	4 Std.	Baker	222

Diese Ergebnisse wurden auf Grund von Auswertungen an je einem Kaninchen mit Hilfe von Test-Insulin („Phiag") gewonnen. *Pollak* geht dabei von der Erfahrung *Langecker* und *Stroßs* aus, daß die Empfindlichkeit ein und desselben Kaninchens auch in längerer Zeit nur wenig variiert. Wir wissen jedoch seit den Untersuchungen von *Grevenstuck, Laqueur* und *de Jongh,* daß sowohl die intra- als auch die interindividuelle Empfindlichkeit der Kaninchen groß ist.

Andere menschliche Organe wurden bisher soweit uns bekannt ist, noch nicht methodisch verarbeitet.

Hier setzen *unsere Versuche* ein, indem wir mit Extrakten aus menschlichen Organen, deren blutzuckersenkende Wirkung nachzuweisen suchten.

Methodik der Extraktdarstellung.

Während *Pollak* einen Teil seiner Extrakte mittels Pikrinsäurefällung, einen Teil nach der *Shaffer*schen Methode gewann, benutzte *Nothmann* die Schnellmethode von *Best* und *Scott,* die den Vorteil schneller Verarbeitung hat, sowie in einzelnen Fällen die Benzoemethode *(Mollony* und *Findlay)* mit der er weniger gute Resultate erzielte.

Wir bedienten uns eines Verfahrens, welches sich in der Industrie gut bewährt hat:

„Die zu verarbeitenden Organteile (50—300 g) wurden sofort, spätestens 1 Stunde nach der Herausnahme und spätestens 4 Stunden nach dem Tode durch den Fleischwolf getrieben, gewogen und mit der doppelten Menge 85%igen Alkohol (dem 3% HCl zugesetzt wurde) versetzt. Nach kräftigem Durchmischen kommt der Extrakt in den Eisschrank und wird nach 20—24 Stunden durch Handpresse vom Organbrei getrennt. Der zurückbleibende Organbrei wird nochmals mit 70%igem Alkohol 24 Stunden kühl aufbewahrt, erneuert abgepreßt und der zweite Auszug mit dem ersten zusammengegeben. Die gewonnene Menge wird neutralisiert und durch Faltenfilter gereinigt. Das klare Filtrat wird bei konstanter Temperatur (30 Grad) auf $^1/_{20}$ und mehr seines Volumens eingeengt und vom Alkohol befreit, der Rückstand filtriert und im Meßzylinder mit Ammonsulfat zu 40% gesättigt. Nach kräftigem Schütteln werden die Meßzylinder auf 24 Stunden in den Eisschrank gebracht. Es bildet sich dann meist ein leicht abzuhebender Niederschlag, der auf Filter aufgefangen wird. Dieser Niederschlag wird mit 80%igem angesäuerten Alkohol im Mörser verrieben und nochmals filtriert. Das wirksame Prinzip (Insulin ist in 80%igem Alkohol löslich) befindet sich dann im Filtrat. Durch Zusatz von absolutem Alkohol (doppeltes Volumen) und gleichem Volumen Äther fällt ein starker weißer Niederschlag auf, der auf Mehrzusatz von Äther in den meisten Fällen geringer wird oder schwindet. Daneben bildet sich ein deutlich flockiger, sich langsam setzender Niederschlag. Nach 24—48 Stunden ist die überstehende Flüssigkeit klar, es kann dekantiert werden und der Niederschlag auf ein Filter gebracht werden. Sobald er von Alkohol und Äther frei ist, wird dieser in den Vakuumexsiccator gebracht, wo er bis zur Verarbeitung verbleibt. Zum Zwecke der Auswertung wird der Rückstand in Wasser so gelöst, daß in 1 ccm Flüssigkeit je nach Lage des Falles, 1—10 g Organ enthalten sind. Wird die Auswertung über einen Tag hinaus fortgesetzt oder nicht sogleich vorgenommen, so wird die Flüssigkeit durch Zusatz von einem Tropfen gesättigter Trikresollösung auf je 2 ccm steril und haltbar gemacht. (Es hat sich gezeigt, daß Trikresol keinen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckers ausübt)."

Als *Versuchstiere* wurden nach der allgemeinen Gepflogenheit *Kaninchen* gewählt, die gleichmäßig mit Rüben und Heu gefüttert wurden. Da wir durch die Untersuchungen von *Laqueur* und seinen Mitarbeitern wissen, daß das *Gewicht* nicht mehr die anfangs angenommene überragende Rolle spielt, so haben wir auch Kaninchen bis 1500 resp. 2500 g genommen. Falls in den Versuchskurven nichts besonderes bemerkt ist, bewegte sich das Gewicht um 2 kg. Dagegen wurde streng darauf geachtet, daß die Kaninchen 20—24 Stunden gehungert hatten. Als Applikation wurde die *intravenöse Injektion* gewählt. Es ist ja bekannt, daß da, wo es sich um große Versuchsreihen handelt, subcutan gespritzt wird, weil die Ohrvene dauernde intravenöse Injektionen nicht aushält, für kleinere Versuche ist die sichere und prompte Wirkung der intravenösen Injektion vorzuziehen. Gewöhnlich wurden die Mengen zwischen 0,1—1,0 ccm gespritzt, ohne daß toxische Wirkungen aufgetreten sind. Wenn möglich wurden zwei Tiere gleichzeitig mit der gleichen Menge des zu untersuchenden Extraktes behandelt, und am nächsten Tage die Auswertung mit anderer Dosierung an anderen Tieren wiederholt.

Zur *Blutzuckerbestimmung* wurde die Methode von *Hagedorn* und *Jensen* benutzt, anfangs in der Modifikation von *Dresel-Rothmann* (Entnahme des Blutes mit der Torsionswage). Beide Methoden geben eine exakte Wiedergabe der Blute enthaltenen reduzierenden Substanzen. Die Bestimmungen wurden kurz vor der Injektion, und von der Injektion ab einhalbstündlich bis drei Stunden nach der Injektion wiederholt. Die Ergebnisse wurden kurvenmäßig dargestellt.

Aus den gefundenen Blutzuckerwerten konnte die blutzuckersenkende Wirkung der betreffenden Extrakte in Einheiten [1] *berechnet* werden, wobei naturgemäß die Fehlerquellen sehr groß sind. Vor allem ist die individuelle Empfindlichkeit der Versuchstiere auch bei konstanten äußeren Bedingungen so groß, daß einzelne Werte wenig Sicheres aussagen. Wir haben, wenn möglich, diesen Faktor durch Kontrollen zu mindern versucht. Stimmen mehrere Kurven untereinander überein, so ist die Annahme einer bestimmten Wirkung gerechtfertigt. Es läßt sich die Umrechnung in Einheiten nicht vermeiden, um Vergleiche untereinander sowie mit Arbeiten anderer Autoren ziehen zu können. Allerdings weichen die Berechnungen der einzelnen Autoren untereinander ab.

So berechnet *Nothmann* ohne weiteres die Senkung, die er erhält, in Einheiten, wobei er z. B. eine Senkung auf 100—90 mg % = 0,5 Toronto-Einheiten, eine Senkung auf 90—80 mg % auf 1 Toronto-Einheit, einen Abfall auf 80—70 mg % = 1,5 Toronto-Einheiten berechnet. *Laqueur* und *de Jongh* konnten jedoch an Hand zahlreicher genau verfolgter Eichungen zeigen, daß der Anfangsblutzuckerwert beim Kaninchen besonders stark schwankt und stellten eine

[1] Wenn nicht anders bemerkt, ist eine Einheit (Toronto- oder klinische Einheit) = 1/3 Kaninchen-Einheit (1 K.-E. = diejenige Menge, die bei einem 2 kg Kaninchen den Blutzucker in 4—7 Stunden auf 45 mg-% erniedrigt).

Eichungskurve auf, aus der hervorgeht, daß über einer bestimmten Dosis Insulin die Wirkung nicht über eine Senkung bis zur Krampfgrenze hinausgeht. Zur Eichung haben daher die Dosen, die einen Abfall bis 0,5 mg hervorrufen, die größte Bedeutung. *Freudenberg* hat in neuester Zeit diese Erfahrung bestätigen können, er berücksichtigt aber doch noch den Anfangsblutzucker und hat folgende Gleichung angewandt:

$$\text{Kaninchen-Einheit in } \% = \frac{a - b}{a - kr} \cdot 100$$

(a = Anfangswert, b = tiefster Blutzuckerwert, kr = Krampfgrenze [0,045 mg]).

Wir haben uns an die *Freudenberg*sche *Berechnung* gehalten und konnten durch Vergleich feststellen, daß die *Nothmann*schen Werte meist höher liegen als die unseren. Anspruch auf irgendeine quantitative Wertung machen diese Berechnungen nicht, solange es nicht möglich ist an zahlreichen Kaninchen mit abgestuften Dosen auszuwerten.

Besonders ungeklärt scheint noch die Frage der *Krampfgrenze*. Es fehlt nicht an Stimmen, welche die Krämpfe nur als Zeichen von Verunreinigung der Präparate ansehen. Auch wissen wir, daß die verschiedenen Kaninchenrassen ganz verschieden liegende Krampfschwellen zeigen. So geben *Langecker* und *Stroß* 0,30 mg als durchschnittlichen Krampfwert an.

Die von uns gewonnenen Extrakte, die in Äther und über 90%igen Alkohol löslich waren, in 80%igem saurem Alkohol ausfielen, enthielten noch starke Verunreinigungen, so daß die Gewichte des Trockenrückstandes ziemlich hoch waren.

In erster Linie enthielt der Rückstand *Ammoniumchlorid*. Wir haben diesen Fehler auszuschalten versucht, indem wir verdünnte Ammoniumchloridlösung (0,5%) spritzten und ihre Wirkung auf den Blutzucker prüften. Wir erhielten eine Erhöhung des Blutzuckers im Durchschnitt um 10%, so daß wir diese Verunreinigung bei der Beurteilung der Werte berücksichtigen müssen. Eine Reinigung des Rohextraktes, wie sie die Industrie z. B. nach dem Verfahren von *Wiechowski* (Fällung mit milchsaurem Kali) oder von *Dudley* (Pikrinsäurefällung) vornimmt, kam für uns nicht in Frage, da wir die an und für sich geringen wirksamen Mengen nicht noch mehr einengen wollten.

Der in destilliertem Wasser gelöste und filtrierte Rückstand stellt eine klare, leicht gelbliche Lösung dar von schwach saurer Reaktion. Folgende Proben wurden in Anlehnung an die von *Grevenstuck* und *Laqueur* für das Insulin zusammengestellten ausgeführt.

Reaktion auf	Methodik	Insulin	Extrakt
Eiweiß	Biuret	(+)	(+)
Tryptophan	Hopkins-Cole	—	—
Tyrosin und Cystin	Diazo	+	(+)
α-Aminosäuren	Ninhydrin	(+)	(+)
Kohlenhydrat	Molisch	+	(+)
Fructose	Seliwanoff	—	—
reduz. Schwefel	Kochen mit NaOH	+	—
Schwefel	Schwefelsilber	+	+

Die Thermostabilität konnte bei kurzer Erwärmung auf 150° nicht nachgewiesen werden (siehe Fall 8).

Ob und wieweit die Wirksamkeit unserer Extrakte an den abspaltbaren Schwefel *(Abel* und *Geiling)* oder an die Albumosennatur der Präparate gebunden ist, läßt sich nicht feststellen. Diese Frage ist ja auch beim Insulin noch nicht sicher entschieden. Jedenfalls scheint das von *Abel* durch Pyridinfällung bei einem Schmelzpunkt von 233° gewonnenen krystallische „Insulin" noch nicht die Lösung der reinen Darstellung zu bringen, da bisher noch keine Bestätigung der *Abel*schen Befunde vorliegt. In den folgenden Versuchen gelang es noch nicht typische hypoglykämische Krämpfe hervorzurufen. In späteren Versuchen mit *H. Horsters*, gelang es sowohl mit Pankreas- wie mit Herzmuskelextrakten, so daß auch hierin Identität mit dem Insulin besteht.

Auswahl des Materials.

Ein besonders schwieriges Problem ist die Auswahl des zu verarbeitenden Materials. Es standen für uns zwei Gesichtspunkte im Vordergrund. Einmal mußte auf die *sofortige Verarbeitung des Materials* gesehen werden; alle Organe wurden in den Zeit von $^1/_4$—*4 Stunden post mortem* in die alkoholische Extraktionsflüssigkeit gebracht. Nur im Falle 1 wurde ein Teil der Organe 15 Stunden stehen gelassen und dann verarbeitet. Als zweite Bedingung mußte der *Ausschluß eines Diabetes* gestellt werden, da diese Frage einer gesonderten Bearbeitung unterzogen werden sollte. Wir haben naturgemäß vor allem Wert darauf gelegt, Organe plötzlich ad exitum gekommener Menschen zu erhalten, weil wir annehmen konnten, daß in diesen Fällen die geringste Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel resp. in der Insulinverteilung gegenüber der Norm bestanden. Es ließ sich aber, um die Fertigstellung der Untersuchungen zu beschleunigen, nicht umgehen, auch andere Todesfälle zu verwerten, und zwar solche, die auf der hiesigen medizinischen Klinik verfolgt werden konnten. Nur ein Fall kam in der Universitätsfrauenklinik ad exitum. Die *Organe* wurden oberflächlich von anhaftendem fremden Gewebe befreit. Von der Muskulatur wurde die schnell ablösbare Oberschenkelmuskulatur verarbeitet.

Versuche.

Fall 1.

Fli., 29 Jahre, Arbeiter. Exitus 6. 3. 28.

Klinischer Verlauf: Klagte viel über Kopfschmerzen, wurde 14 Tage vor der Einlieferung mit der Diagnose Gastritis subacuta, Neurasthenie aus dem Diakonissenhaus entlassen. Am 15. März plötzlich bewußtlos, Krämpfe, linksseitige Pupillenstarre. Er wird bewußtlos eingeliefert und stirbt nach 10 Minuten.

Gewicht 63,5, Größe 1,70 m.

Zucker negativ, Albumen negativ, Sediment ohne Befund.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Cysticercus racemosus im Gebiete der Cisterna cerebello-medullaris. Dilatatio cordis, Stauungshyperämie.

Verarbeitet wurde 3 Stunden p. m. ein Teil des Pankreas, Muskels und Herzmuskels.

15 Stunden p. m. Pankreas, Herzmuskel, Leber.

I. *Sofort post mortem verarbeitet:*

a) *Pankreas,* 40 g Organ (1 ccm = 2 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 338 am 31. 3. (4 g Organ = 2 ccm) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 339 am 4. 4. Gewicht 2710 (8 g Organ = 4 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,086**	**0,114**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,084	0,105
„ „ „ 1 „	0,078	0,088
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,078	**0,085**
„ „ „ 2 „	0,084	0,089
„ „ „ $2^1/_2$ „	**0,070**	0,104
„ „ „ 3 „	0,073	

b) *Muskel* 580 g (1 ccm = 10 g Organ).

	Kaninchen Nr. 341 am 31. 3. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker	Kaninchen Nr. 340 am 4. 4. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,076**	**0,066**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,076**	**0,058**
„ „ „ 1 „	0,086	0,064
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,082	0,061
„ „ „ 2 „	0,091	0,065
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,093	0,070
„ „ „ 3 „	0,097	0,075

c) *Herzmuskel* 180 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 344 am 31. 3. (1 ccm = 10 g Organ) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 342 am 4. 4. (1 ccm = 10 g Organ) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,125**	**0,085**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,130	0,094
„ „ „ 1 „	0,135	0,094
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,112	0,119
„ „ „ 2 „	0,115	0,101
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,116	0,100
„ „ „ 3 „	**0,108**	**0,080**

Berechnung (nach *Freudenberg* in Insulineinheiten [s. o.]):

	1. Kaninchen	2. Kaninchen	durchschnittl.	
Pankreas	277,5	136,2	206,8	Toronto-Einheiten in 1000 g
Muskel	114	0	57	„
Herzmuskel	63,6	0	31,8	„

11. Verarbeitet nach *15 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur.*

a) *Pankreas* 20 g (1 ccm = 1 g Organ).

Bei Injektion von 1 ccm, 2,0 ccm und 2,5 ccm Lösung: leichter Anstieg, bei 1 ccm, starker Anstieg des Blutzuckers bei 2,0 und 2,5 ccm.

b) *Herzmuskel* 100 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 304 am 12. 4. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 301 am 11. 4. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,113**	**0,098**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,111	0,113
„ „ „ 1 „	0,111	0,105
„ „ „ $1^1/_2$ „	**0,094**	0,105
„ „ „ 2 „	0,112	**0,093**
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,122	0,105
„ „ „ 3 „	0,124	0,107

c) *Leber* 180 g (1 ccm = 10 g Organ).

	Kaninchen Nr. 302 am 11. 4. (1 ccm = 10 g Organ) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,097**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,108
„ „ „ 1 „	0,104
„ „ „ $1^1/_2$ „	**0,084**
„ „ „ 2 „	0,090
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,099
„ „ „ 3 „	0,094

Berechnung:

	1. Kaninchen	2. Kaninchen	durchschnittl.	
Pankreas	0	0	0	Toronto-Einheiten in 1000 g
Herzmuskel	25,2	21,3	23,25	desgl.
Leber	75		75	desgl.

Fall 2.

Kl. Anna, Arbeiterin, 28 Jahre. Exitus 29. 3. 28.

Klinischer Verlauf: Gravidität im 8. Monat, in den letzten 4 Wochen zunehmende Herzbeschwerden mit Ödemen. Am 18. 3. 28 glatte Entbindung (Frühgeburt). Nach anfänglich normalem Wochenbett trat am 22. 3. 28 Husten und Stechen in der Seite auf. Blutiger Auswurf und Zeichen zunehmender Dekompensation. Tod unter den Zeichen der Herzschwäche.

Gewicht nicht gemessen. Im Urin Zucker negativ, Albumen Spuren, Urobilin positiv. Sediment: Erythrocyten und Leukocyten.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sektions-Nr. 221): Herzmuskelinsuffizienz. Dilatation aller Herzteile. Postendokarditische Mitralstenose mit einigen Wochen alten Rezidiven. Multiple infizierte Lungeninfarkte.

Verarbeitung der Organe $2\frac{1}{2}$ Stunden p. m. Die Bauchspeicheldrüse wird grob anatomisch in 3 Teile zerlegt (Kopf, Körper und Schwanz). Außerdem werden noch Muskel- und Leberextrakte hergestellt.

a) *Pankreas:* Kopf = 30 g, Körper = 31 g, Schwanz = 31 g.

	1. Kan. Nr. 324 Pankreaskopf (5 g Org. = 0,5 ccm) am 11. 5. Blutzucker	2. Kan. Nr. 341 Pankreaskörper (5 g Org. = 0,5 ccm) am 11. 5. Blutzucker	3. Kan. Nr. 342 Pankreasschwanz (5 g Org. = 0,5 ccm) am 4. 5. Blutzucker
Vor der Injektion	**0,131**	**0,132**	**0,120**
Nach der Injektion $\frac{1}{2}$ Std.	0,131	0,145	0,122
„ „ „ 1 „	0,125	**0,112**	0,111
„ „ „ $1\frac{1}{2}$ „	0,137	0,121	0,114
„ „ „ 2 „	0,122	0,127	**0,096**
„ „ „ $2\frac{1}{2}$ „	0,121	0,115	0,122
„ „ „ 3 „	**0,115**	0,127	0,129

b) *Muskel* 200 g (1 ccm = 10 g Organ).

c) *Leber* 320 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen silbergrau Muskel (10 g Organ = 1 ccm) am 4. 5. Blutzucker	2. Kaninchen weiß Leber (10 g Organ = 1 ccm) am 4. 5. Blutzucker
Vor der Injektion	**0,158**	**0,098**
Nach der Injektion $\frac{1}{2}$ Std.	0,130	**0,090**
„ „ „ 1 „	0,118	0,115
„ „ „ $1\frac{1}{2}$ „	0,120	0,106
„ „ „ 2 „	0,118	0,116
„ „ „ $2\frac{1}{2}$ „	**0,116**	0,120
„ „ „ 3 „	0,140	0,105

Berechnung:

Pankreaskopf	111,6	Toronto-Einheiten	in 1000 g
Pankreaskörper	138	„	„ 1000 g
Pankreasschwanz	185,4	„	„ 1000 g
Ges. Pankreas	145	„	„ 1000 g
Leber	45	„	„ 1000 g
Muskel	111	„	„ 1000 g

Fall 3.

Mä. Eugen, 59 Jahre, Rentner. Exitus 17. 4. 28.

Klinischer Verlauf: Seit 2 Jahren Atembeschwerden, Herzklopfen, Unruhe und kardiale Ödeme. War schon dreimal längere Zeit wegen beginnender Insuffizienz in der Klinik. Blutdruck um 150 : 60 mm Hg. Bei der Einlieferung am 2. 4. 28 deutliche Zeichen der Insuffizienz, Arhythmia perpetua, Erguß in der linken Pleura. Im Sediment Erythrocyten, im Urin Zucker negativ, Albumen schwach positiv. In den letzten Tagen trat Fieber hinzu. Exitus unter den Zeichen der Herzinsuffizienz.

Gewicht 60,5 kg, Größe 163,5 cm.

Pathologisch-anatomischer Befund: Starke Hypertrophie des linken Herzens, Dilatation des ganzen Herzens. Hydrothorax links, Hydroperikard, Hydroperitoneum. Stauungsorgane, Stauungspankreas.

Verarbeitung von Pankreas, Milz und Niere 2 Stunden p. m.

a) *Pankreas* 85 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 316 am 10. 4. (5 g Org. = 0,5 ccm) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 322 am 14. 4. (5 g Org. = 0,5 ccm) Blutzucker	3. Kaninchen Nr. 332 am 14. 4. (5 g Org. = 0,5 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,105**	**0,117**	**0,077**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,084**	0,077	**0,055**
„ „ „ 1 „	0,113	**0,075**	0,056
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,103	0,082	0,062
„ „ „ 2 „	0,113	0,101	0,063
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,120	0,093	0,078
„ „ „ 3 „	0,105	0,097	0,081

b) *Milz* 105 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 315 am 10. 4. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 344 am 11. 4. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,065**	**0,144**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,053**	0,130
„ „ „ 1 „	0,077	**0,119**
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,089	0,147
„ „ „ 2 „	0,076	0,145
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,075	0,121
„ „ „ 3 „	0,075	0,126

c) *Niere* 120 g (1 ccm = 10 g Organ).

	Kaninchen Nr. 314 am 10. 4. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,108**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,099**
„ „ „ 1 „	0,133
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,137
„ „ „ 2 „	0,114
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,114
„ „ „ 3 „	0,130

Berechnung:

	1. Kaninchen	2. Kaninchen	3. Kaninchen	durchschnittl.	
Pankreas	210	348,8	412	327	Toronto-Einheiten in 1000 g
Milz	180,0	69,6	—	124,8	desgl.
Niere	42,6	—	—	42,6	desgl.

Fall 4.

Schie., wurde sterbend ohne nähere Angaben eingeliefert. Sein Alter wurde auf 70 Jahre geschätzt. Exitus 8. 5. 28.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sektions-Nr. 329): Allgemeine hochgradige Inanition mit Atrophie und Dilatation des Herzens. Lungenödem, knotige Hypertrophie der Prostata. Cystitis. Atrophie des Pankreas.

Verarbeitet wurden 2—3 Stunden p. m. Pankreas, Leber, Milz, Herzmuskel und Muskel.

a) *Pankreas* 32 g (1 ccm = 10 g Organ).

In Mengen von 0,5 ccm = 5 g Organ trat keine Verminderung des Blutzuckers auf (Kaninchen 310, 311 am 19. Mai).

b) *Leber* 105 g (1 ccm = 10 g Organ).

Bei Injektion von 1 ccm tritt eine Steigerung des Blutzuckers um 60% auf (Kaninchen 313 und 312 am 22. Mai).

c) *Milz* 30 g (1 ccm = 10 g Organ).

1,5 ccm rufen eine Steigerung des Blutzuckers von 85 mg auf 115 mg % hervor (Kaninchen 315 am 22. Mai).

d) *Herzmuskel* 56 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 340 am 19. 5. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 370 am 22. 5. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,091**	**0,089**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,083**	**0,080**
„ „ „ 1 „	0,093	0,085
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,102	0,104
„ „ „ 2 „	0,110	0,103
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,094	0,104
„ „ „ 3 „	0,100	0,104

e) *Muskel* 225 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 343 Gewicht 3190 g am 19. 5. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 319 am 22. 5. (10 g Organ = 1 ccm) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,098**	**0,128**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,076**	0,125
„ „ „ 1 „	0,077	0,115
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,084	**0,108**
„ „ „ 2 „	0,083	0,118
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,093	0,139
„ „ „ 3 „	0,103	0,141

Berechnung:

	1. Kaninchen	2. Kaninchen	durchschnittl.	
Pankreas	0	0	0	Torento-Einheiten in 1000 g
Milz	0	—	0	desgl.
Herz	61,2	52,2	56,7	desgl.
Muskel	153,3	72,2	112,7	desgl.
Leber	0	0	0	desgl.

Fall 5.

Haupt. Fr., 28 Jahre, Arbeiter. Exitus am 21. 5. 28.

Klinischer Verlauf: War bis zum 20. Mai 4 Uhr morgens völlig gesund. Um diese Zeit nahm er konzentrierte Salzsäure zu sich und wurde mit schweren Verätzungen in die Klinik eingeliefert. Im Laufe des Tages trat blutiges Erbrechen

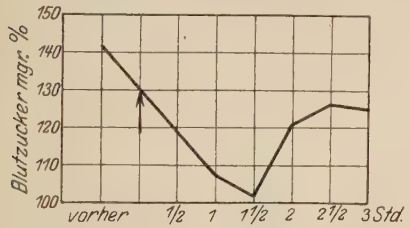

Abb. 1. Kaninchen Nr. 332. 8. 6. 28.
0,1 ccm Pankreas (1:10) = 1 g Organ.

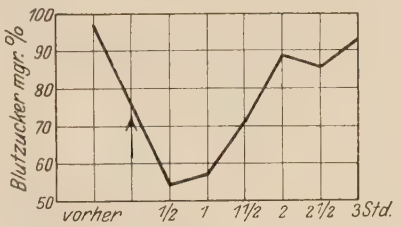

Abb. 2. Kaninchen Nr. 316. 7. 6. 28.
0,2 ccm Pankreas = 2 g Organ.

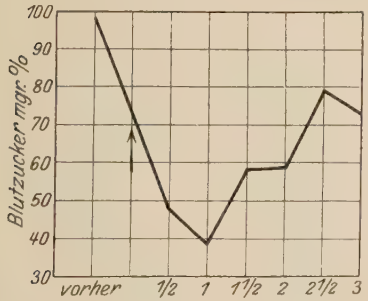

Abb. 3. Kaninchen Nr. 313. 8. 6. 28.
0,2 ccm Pankreas (1:10) = 2 g Organ.

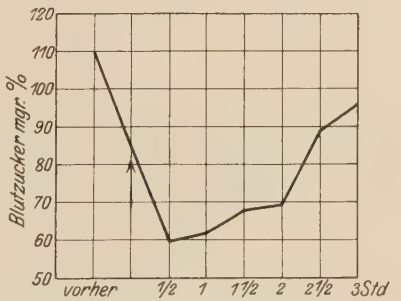

Abb. 4. Kaninchen Nr. 319. 7. 6. 28.
0,5 ccm Pankreas = 5 g Organ.

auf, Bauchdeckenspannung, Bronchialatmen über beide Lungen und blutiger Auswurf. Unter zunehmender Bewußtseinstrübung Cyanose, 36 Stunden nach der Vergiftung Exitus.

Urin: Eiweiß positiv, Zucker negativ, Gewicht nicht angegeben.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Säurevergiftung, hochgradige Verätzung des Kehlkopfes, des Magens und des Oesophagus. Totalnekrose der Magenwand im Pylorusteil und höchstgradige Staseblutung im Fundusteil. Beginnende eitrige Mediastinitis. Pleuritis fibrinosa. Bronchopneumonische Herde. Eitrige Bronchitis. Hämosiderotische Milz, multiple, rote Infarkte der Leber. Trübe Schwellung der Nebennieren.

Verarbeitet wurden ¼ -½ Stunde p. m. Pankreas, Leber, Milz, Herzmuskel, Muskel, Niere.

a) *Pankreas* 48 g (1 ccm = 10 g Organ) (Abb. 1—4 s. S. 587).

b) *Leber* 126 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 330 am 12. 6. (0,5 ccm = 5 g Org.) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 335 am 12. 6. (0,2 ccm = 2 g Org.) Blutzucker	3. Kaninchen Nr. 338 am 12. 6. (0,2 ccm = 2 g Org.) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,130**	**0,122**	**0,135**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,110	**0,096**	**0,111**
„ „ „ 1 „	0,096	0,106	0,125
„ „ „ $1^1/_2$ „	**0,087**	0,106	0,141
„ „ „ 2 „	0,108	0,119	0,136
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,130	0,115	0,129

c) *Herzmuskel* 156 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 345 am 8. 6. (0,5 ccm = 5 g Org.) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 329 am 2. 6. (1 ccm = 10 g Org.) Blutzucker	3. Kaninchen Nr. 306 am 2. 6. (1 ccm = 10 g Org.) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,101**	**0,073**	**0,072**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,083	0,056	0,072
„ „ „ 1 „	**0,060**	0,053	0,070
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,076	**0,045**	0,058
„ „ „ 2 „	0,083	0,060	**0,056**
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,092	0,050	0,062
„ „ „ 3 „	0,095	0,057	0,070

d) *Muskel* 156 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 323 am 6. 6. (1 ccm = 10 g Organ) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 341 am 6. 6. (1 ccm = 10 g Organ) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,088**	**0,104**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,073**	**0,090**
„ „ „ 1 „	0,082	0,093
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,089	0,099
„ „ „ 2 „	0,082	0,099
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,092	0,097
„ „ „ 3 „	0,092	0,099

e) *Niere* 26 g (1 ccm = 10 g Organ).

f) *Milz* 54 g (1 ccm = 10 g Organ).

	Kaninchen Nr. 342 am 8. 6. (0,9 ccm = 9 g Niere) Blutzucker	Kaninchen Nr. 329 am 8. 6. (0,5 ccm = 5 g Milz) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,096**	**0,112**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,079**	**0,094**
„ „ „ 1 „	0,095	0,114
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,098	0,105
„ „ „ 2 „	0,099	0,112
„ „ „ $2^1/_2$ „	0,116	
„ „ „ 3 „	0,006	

Berechnung:

	1. Kaninchen	2. Kaninchen	3. Kaninchen	4. Kaninchen	durchschnittl.	
Pankreas	462	1269	1695	1260	1179	Toronto-Einheiten in 1000 g
Herzmuskel . . .	439,2	300	170,1	—	303,1	desgl.
Leber	303,4	505,5	399	—	402,6	desgl.
Muskel	105,7	71	—	—	89,4	desgl.
Niere	111	—	—	—	111	desgl.
Milz	162	—	—	—	162	desgl.

Fall 6.

La., Emma, 66 Jahre. Exitus 30. 5. 28.

Klinischer Verlauf: Wurde bewußtlos eingeliefert mit Verdacht auf Schlafmittelvergiftung. 1927 wegen Hirnarteriosklerose in der Nervenklinik. Seitdem Kopfschmerzen und zeitweise Bewußtseinsstörungen. Bei der Einlieferung Cyanose, Pupillen ohne Reaktion, Reflexe nicht auslösbar. 6 Stunden nach der Aufnahme Tod an Lungenödem.

Im Urin: Albumen (+), Zucker (+), Aceton negativ, Acetessigsäure negativ.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sektions-Nr. 381): Granulierte Schrumpfniere, Coronar-, Aorten-, Hirngefäßsklerose. Pankreas stark fettdurchwachsen mit starker Gefäßsklerose.

Verarbeitet werden 4 Stunden p. m. Leber und Pankreas.

1 ccm Lösung = 10 g Organ rufen *keine* Erniedrigung des Blutzuckers hervor. (Kaninchen 332, 345, 323 und 315.)

Fall 7.

Pr., 53 Jahre, Arbeiter. Exitus 30. 5. 28.

War angeblich stets gesund, stürzte plötzlich auf dem Wege zur Arbeit tot um.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sektions-Nr. 382): Cysticercus racemosus des 4. Ventrikels mit Verschluß des Aquaeductus sylvii. Hochgradige allgemeine Lymphstauung. Pankreas in Form und Größe normal.

Verarbeitet wurden 2½ Stunden p. m. Pankreas, Muskel, Herzmuskel, Niere.

a) *Pankreas* 67 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 314 am 8. 6. (0,2 ccm = 2 g Organ) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 319 am 8. 6. (0,2 ccm = 2 g Organ) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,116**	**0,112**
Nach der Injektion ½ Std.	**0,094**	**0,094**
„ „ „ 1 „	0,102	0,114
„ „ „ 1½ „	0,122	0,105
„ „ „ 2 „	0,122	0,111

b) *Muskel* 265 g (1 ccm = 10 g Organ).

1 ccm riefen keine Veränderung des Blutzuckers hervor (Kaninchen 337 und 338).

c) *Herzmuskel* 132 g (1 ccm = 10 g Organ).

	Kaninchen Nr. 335 am 7. 6. (0,5 ccm = 5 g Organ) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,112**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,100**
„ „ „ 1 „	0,114
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,118
„ „ „ 2 „	0,114

d) *Niere* 90 g (1 ccm = 10 g Organ).

	1. Kaninchen Nr. 322 am 8. 6. (0,5 ccm = 5 g Organ) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 317 am 8. 6. (0,5 ccm = 5 g Organ) Blutzucker
Vor der Injektion	**0,107**	**0,111**
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	**0,098**	**0,107**
„ „ „ 1 „	0,110	0,114
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,116	0,109
„ „ „ 2 „	0,122	0,111
„ „ „ $2^1/_2$ „		

Berechnung:

	1. Kaninchen	2. Kaninchen	durchschnittl.	
Pankreas	463,5	402	432,7	Toronto-Einheiten in 1000 g
Muskel	0	0	0	desgl.
Herzmuskel	108		108	desgl.
Niere	87	36	61,5	desgl.

Fall 8.

Rü., 29jährige Ehefrau. Exitus am 23. 3. 28.

In der Frauenklinik an Peritonitis nach Kaiserschnitt gestorben.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sektions-Nr. 201): Status nach Sectio caesarea. Eitrig-fibrinöse Peritonitis. Paralytischer Ileus, abscedierende Nekrose der Wundränder.

Verarbeitet wurden 3 Stunden p. m. Pankreas, Milz, Herzmuskel, Leber.

a) *Pankreas* 93 g Organ (1 ccm = 10 g Organ).

Die Kontrolle wurde vor der Injektion auf 150° erhitzt.

	1. Kaninchen Nr. 313 am 9. 4. (0,2 ccm = 2 g Organ) Blutzucker	2. Kaninchen Nr. 312 am 9. 4. (0,2 ccm erhitzt auf 150 Grad)
Vor der Injektion	**0,128**	Keine Senkung
Nach der Injektion $^1/_2$ Std.	0,105	
„ „ „ 1 „	0,108	
„ „ „ $1^1/_2$ „	0,105	
„ „ „ 2 „	0,116	

b) c) d) *Milz, Leber, Herzmuskel* wurden bis zum 6. Juni im Vakuumexsiccator aufbewahrt. In Dosen von 1 ccm = 10 g Organ wurde in diesen Extrakten *keine* blutzuckersenkende Substanz gefunden.

Hund Dobermann.

Um Vergleichswerte mit den von *Nothmann* für den Hund gefundene Zahlen zu erhalten, haben wir im nachfolgenden die Bauchspeicheldrüse eines zu diesem Zwecke getöteten zweijährigen Dobermanns mit unserer Methode verarbeitet (Gewicht 35 Pfund).

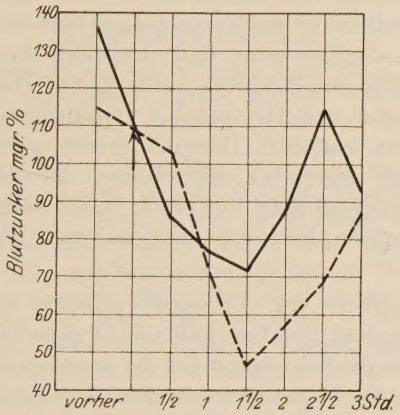

Abb. 5. 1. Kaninchen Nr. 323 ———. 0,5 ccm Pankreas. 2. Kaninchen Nr. 324 - - - - 0,5 ccm Pankreas. 28. 5. 28.

Berechnung:	1.	2.	Durchschnitt	
Nach *Freudenberg*	482,4	576	529	Torento-Einheiten in 1000 g
Nach *Nothmann*	600	900	750	

Zusammenstellung der in Fall 1—8 gefundenen Werte berechnet auf 1000 g Organ in klinischen Einheiten nach der *Freudenberg*schen Formel:

Nr.	Diagnose und Alter	Zeit nach Verarbeitung Std.	Pankreas	Leber	Herz	Muskel	Milz	Niere
1	Fli., 29 J., Cysticercus	2	206,8	—	32,8	57	—	—
		15	0	75	23,2	—	—	—
2	Kl., 28 J., Mitralfehler	2½	145	45	—	111	—	—
3	Mä., 59 J., Myodegener.	2	327	—	—	—	124,8	42,6
4	Schi., etwa 70 J., Inanition	2—3	0	0	56,7	112,7	—	—
5	Hau., 29 J., Säurevergiftung	¼	1179	402,6	301,1	89,4	162	111
6	La., 60 J., Schrumpfniere	4	0	0	—	—	—	—
7	Pr., 53 J., Cysticercus	2½	432,7	—	108	0	—	61,5
8	Rü., 29 J., Peritonitis	3	415,5	—	—	—	—	—

Schlußfolgerung.

Die Zusammenstellung der Ergebnisse zeigt wie schwierig es ist, aus den errechneten Zahlen Schlüsse zu ziehen. Die absoluten Werte können nur sagen, daß sich die Ausbeute des Insulins, wie das alle Autoren betonen, mit dem Ausbau der Darstellungsmethoden steigern läßt, so daß auch die von uns gefundenen Zahlen sicher bald überholt sein werden. Auffallend sind die hohen Differenzen zwischen den einzelnen Werten für Pankreas (zwischen 0 und 1200 Einheiten). Zu ihrer Erklärung müssen wir zuerst die schon anfangs hervorgehobene individuelle Empfindlichkeit der Versuchstiere berücksichtigen. Wichtiger scheint uns jedoch die Tatsache, daß derjenige Fall, der als einziger praktisch kein Insulin im Pankreas enthielt, am Hungertode gestorben ist und in Muskulatur und Herzmuskel verhältnismäßig große Mengen wirksamer Substanz enthielt. Diesem Extrem stehen die Fälle mit hohem Insulingehalt gegenüber, unter denen es sich bei dem Fall 6, der besonders insulinreich war, um einen Mann handelte, der, wie wir uns überzeugen konnten, kräftig gebaut war und über reichliches Fettpolster verfügte.

Nach den Angaben der Literatur scheint ein Zusammenhang zwischen Ernährung und Insulingehalt der Organe zu bestehen und dies eine der Ursachen für die Schwankungen der Insulinwerte zu sein. Schließlich ist gerade für die Bauchspeicheldrüse besonders wichtig, daß die Zeit nach dem Tode so kurz als möglich (bis zur Verarbeitung) gehalten wird. Auch dieser Punkt lag bei Fall 5 besonders günstig, während wir bei Fall 1 zeigen konnten, daß nach 15 Stunden die Wirkung des tryptischen Fermentes alles Insulin zerstört hatte. Um eine Übersicht zu gewinnen, wie groß der absolute Gehalt der Organe im Körper an Insulin sein kann, haben wir diesen an der Hand sog. Durchschnittsgewichte (aus *Vierordts* Tabellen) für die einzelnen Organe berechnet.

Es sind enthalten im	Rohes Mittelgewicht nach *Vierordt* in g	Toronto-Einheiten (abgerundet)
Pankreas	90	10— 100
Herz	310	70— 900
Milz	180	20— 26
Niere	270	110— 300
Muskel	28000	1600—3150
Leber	1550	68— 605

Der Tabelle liegen in der 3. Kolumne die niedrigsten und die höchsten von uns gefundenen Insulinwerte zugrunde.

Schon *Best* schätzte die beim Hunde nachgewiesene Insulinmenge in der Muskulatur auf etwa 20 mal so groß wie im Pankreas, im Blute etwa 5 mal so groß und in der Leber etwa von gleicher Menge. *Baker*

fand beim Menschen in Milz und Niere ebensoviel Insulin wie im Pankreas. Aus alledem ergibt sich, daß außerhalb des Pankreas große Mengen von Insulin vorhanden sind, Mengen, die den Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse um das Vielfache übersteigen. Über ihre Funktion, über den Weg, wie das Insulin an die Organe gelangt ist, und über die Frage ob es unter Umständen an Ort und Stelle gebildet wird, können Untersuchungen an Organen Nichtdiabetischer keine Auskunft geben, wir hoffen indessen zu diesen Problemen durch weitere Versuche Stellung nehmen zu können.

Literaturverzeichnis.

[1] *Abderhalden, E.* und *Wertheimer:* Pflügers Arch. **205** u. **206**, 1—4 (1924). — [2] *Abel* und *Geiling:* Zit. nach *Staub:* Insulin und sein Wirkungsmechanismus. — [3] *Ashby:* Zit. nach *Grevenstuck* und *Laqueur:* Insulin. — [4] *Best, Smith* und *Scott:* Amer. J. Physiol. **68** (1924). — [5] *Baker, S. L., F. Dickens* und *E. C. Dodds:* Brit. J. exper. Path. **5**, 327 (1924). — [6] *Banting, F. G.* und *Best:* J. Labor. a. clin. Med. **7** (1922). — [7] *Brugsch, Th.* und *H. Horsters:* Über insulinartige Körper. Biochem. Z. **147** (1924). — [8] *Brugsch, Th., H. Horsters* und *Seelig:* Diabetes mellitus und seine Behandlung. Spez. Path. u. Therapie (Kraus-Brugsch) **11** (1927). — [9] *Cammidge:* Zit. nach *Grevenstuck* und *Laqueur* (Nr [15]). — [10] *Cobet* und *Nothmann:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**. — [11] *Fellner, O.:* Med. Klin. **22**, H. 49 (1926). — [12] *Fisher* und *Noble:* Zit. nach *Staub.* — [13] *Freudenberg, K.* und *W. Dirscherl:* Z. physiol. Chem. **175** (1928). — [14] *Grevenstuck, A. de Jongh* und *Laqueur:* Biochem. Z. **163** (1925) — [15] *Grevenstuck, A. de Jongh* und *Laqueur:* Insulin, seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung. Wiesbaden: Bergmann 1925. — [16] *Laqueur, E.* und *S. E. de Jhong:* Biochem. Z. **163** (1925). — [17] *Langecker, H.* und *Stroß:* Biochem. Z. **161** (1925). — [18] *Lundberg, E.:* C. r. Soc. Biol. **91**. — [19] *Misaki, K.:* Okayama Igakkwai Zasshi (jap.) **39**, 3 (Kongreßzbl. **48**). — [20] *v. Noorden, C.* und *S. Iscac:* Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 8. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928. — [21] *Nothmann, M.:* Arch. f. exper. Path. **108** (1925). — [22] *Nothmann, M.:* Klin. Wschr. **5**, 297 (1926). — [23] *Pollak, L.:* Arch. f. exper. Path. **116** (1926). — [24] *Roffo, A. H.* und *Correa:* Z. Krebsforschg **24**. — [25] *Staub, H.:* Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus. Erg. inn. Med. **33** (1927). — [27] *Staub, H.:* Insulin, Darstellung, Chemie, Physiologie und therapeutische Anwendung. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925. — [27] *Zunz, E.* und *Jeau La Barre:* C. r. Soc. Biol. **96**. Bruxelles.

Lebenslauf.

Geboren am 8. 11. 1903 zu Altona a. E., besuchte ich von Sexta an das Prinz Heinrich-Gymnasium zu Berlin-Schöneberg bis zur Reifeprüfung Ostern 1922. Im Sommersemester 1922 begann ich das Studium der Medizin in Tübingen, besuchte im 2. und 3. Semester die Universität München und blieb im 4. und 5. Semester in Berlin, wo ich im Juli 1924 das Physikum bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich mit Ausnahme des 7. (München) in Berlin und bestand dort in der Zeit von April bis Juni 1927 das Staatsexamen mit „sehr gut". Vom 1. Juli 1927 bis 1. März 1928 arbeitete ich an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg unter Leitung von Prof. *Eppinger*, seit dem 1. März 1928 an der Medizinischen Universitätsklinik in Halle.

Meinem Vater danke ich für die Einführung in die Insulinprobleme, Herrn Dr. *Horsters* für die freundliche Unterstützung, die er mir jederzeit zuteil werden ließ.